Aus der Universitäts-Hautklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. A. Ruete.

Untersuchungen über Fiebermittel, insbesondere über das Fiebermittel Stimulol

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

Runhilde Gersch
aus Kassel

Marburg 1938
Druckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
am 30. 5. 1938.

Referent: Professor Dr. Ruete.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555610_0046

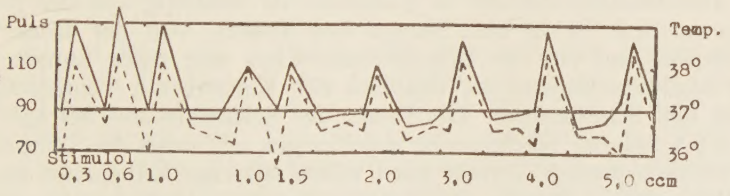
Die Anforderungen, die man an ein gutes Fiebermittel stellen muß, sind folgende:

1. die erzeugten Temperaturen müssen eine genügende Höhe haben.
2. Die mit dem Fieber einhergehenden Nebenerscheinungen dürfen nicht zu heftig sein, insbesondere von Seiten des Kreislaufs und der Nieren, und es dürfen keine Dauerschädigungen zurückbleiben.
3. Es darf keine zu schnelle Gewöhnung des Körpers an das fiebererzeugende Mittel erfolgen, da das eine Abschwächung der Reaktion bedeuten würde.

Wir stellten Versuche an mit dem von der Firma „Madaus & Co." hergestellten Fiebermittel STIMULOL, das uns freundlicherweise in größeren Mengen zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt worden ist. Das Stimulol ist ein Präparat, das durch komplizierte Verfahren aus einer Reihe von Bakterienstämmen hergestellt ist. Das Präparat stellt eine klare Lösung dar, die frei von korpuskulären Bestandteilen ist.

Unsere Versuche erstreckten sich auf eine Reihe von Patientinnen, die an chronischer Gonorrhoe der Urethra und Cervix, teilweise auch des Rektums litten.

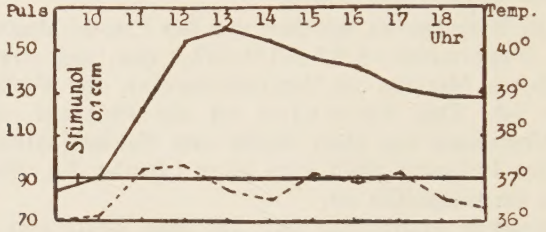
Unsere Fieberkuren verliefen in folgender Weise: In den ersten 5 Tagen riefen wir täglich einen Fieberstoß hervor entsprechend dem Gesetz der maximalen Vakzinetherapie. Die nächsten Fieberstöße erfolgten im Tertianatyp, also jeden 2. Tag. Nach anfänglicher starker Reaktion und Höchsttemperaturen zwischen 39 und 40 Grad trat aber sehr bald Gewöhnung ein, so daß die Temperaturen 39 Grad nicht mehr erreichten. Die folgende Fieberkurve möge das veranschaulichen:



Daher steigerten wir die zu injizierende Menge in den nächsten Fällen um beträchtlich größere Werte. Aber auch hier blieben die Temperaturen unverhältnismäßig niedrig; und dabei brauchte man für eine Kur mit 10 Fieberstößen etwa 40—50 ccm Stimulol. Schon allein aus wirtschaftlichen Gründen wäre ein solches Vorgehen unmöglich.

Daraufhin wandten wir eine stärkere Konzentration des Stimulols an. Um erst einmal ein ungefähres Bild von der Wirkungsweise zu erhalten, behandelten wir zunächst nur eine Patientin, und zwar ein außergewöhnlich kräftiges und robustes Mädchen: Wir begannen mit der kleinsten Dosis: mit 0,1 ccm intravenös.

Es setzte bald eine Reaktion von bedrohlichen Ausmaßen ein, wobei das schlechte Verhalten des gesamten Kreislaufs im Vordergrund stand. Die Höchsttemperatur betrug 40,5 Grad. Subjektiv bestanden schwere Kopfschmerzen und Uebelkeit. Folgende Kurve zeigt den Verlauf dieses Fiebertages:



Daraufhin gingen wir zu einer mittleren Stärke des Fiebermittels über, und hatten nun die Möglichkeit, eine allmähliche Steigerung zu erzielen und kontinuierlich von Stärke I über Stärke II auf Stärke III überzugehen.

Danach ergab sich der Aufbau der Fieberkurve folgendermaßen: Man gibt zunächst an 3—4 einander folgenden Tagen Stimulol Stärke I in steigender Menge. Nach eintägiger Pause behandelt man weiter im Tertianatyp und gibt zunächst 3—4 Injektionen der Stärke II, dann 3—4 Injektionen der Stärke III. Die Injektionen werden intravenös und zwar morgens nüchtern gegeben.

Der Reaktionsverlauf im Einzelnen ist abhängig von der jeweils angewandten Stärke und Menge des Mittels, von der Dauer der Fieberkur und von der Konstitution. Etwa eine halbe Stunde nach der Injektion beginnt die Reaktion des Körpers mit Temperaturanstieg und Schüttelfrost. Die Dauer des Schüttelfrostes beträgt etwa $^1/_2$ bis 1 Stunde. Nachdem er abgeklungen ist, steigt die Temperatur in ziemlich steilem Verlauf noch weiter bis zum Höhepunkt an, der zeitlich etwa 3 Stunden nach der Injektion gelegen ist. Besonders

hervorzuheben ist es, daß die Pulszacken die Temperaturzacken fast niemals überragen, ein Zeichen dafür, daß keine Schädigung des Herzmuskels vorliegt. Der Blutdruck, sowohl der systolische als auch der diastolische, nimmt während der ansteigenden Phase ab, erreicht etwa 1 Stunde nach der Höchsttemperatur seinen tiefsten Wert und steigt während des Temperaturabfalles wieder zur Norm. Der Urinbefund blieb während der ganzen Dauer der Fieberkur ohne pathologische Veränderung. Daraus wird man schließen dürfen, daß die Fieberkur keine Nierenschädigung zur Folge hat.

Ein deutliches Spiegelbild der lebhaften Vorgänge im Organismus liefert der Blutstatus: während das rote Blutbild und der Haemoglobingehalt praktisch völlig unbeeinflußt bleiben, zeigt das weiße Blutbild auffallend starke Veränderungen. Es kommt im Verlauf des Fieberanstiegs zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Leukocytose. Diese beruht auf einer absoluten Leukocytenvermehrung und einer Linksverschiebung mit relativer Lymphopenie. Mit dem Fieberabfall nähern die Leukocytenwerte sich wieder den Anfangswerten. Im Laufe der Fieberkur wird die Reaktion von Seiten des weißen Blutbildes allmählich schwächer; es kommen nicht mehr so starke qualitative Verschiebungen vor. Am Ende der Fieberkur bestand in den meisten Fällen eine mäßige Lymphocytose.

Was die Beeinflussungsfähigkeit der Gonorrhoe anbetrifft, so waren unsere Erfahrungen mit dem Stimulol nicht eindeutig. Eine Reihe von Patientinnen konnten als sicher geheilt entlassen werden. Bei einem Teil der Patienten, bei dem während und auch noch eine Zeitlang nach Beendigung der Fieberkur die Abstriche und Kulturen negativ waren, konnten wir mit den üblichen Provokationsmethoden jedoch wieder Gonokokken nachweisen.

Wir geben jetzt den Verlauf einer Durchschnittsfieberkur bei einer Patientin wieder:

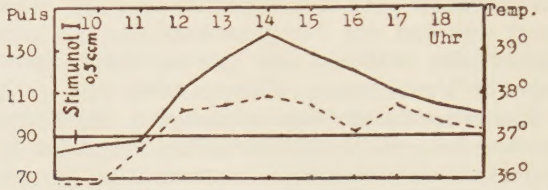
Die Patientin leidet seit $3^1/_2$ Monaten an einer Gonorrhoe der Cervix, die bis jetzt lokal behandelt worden ist.

Beginn der Fieberkur am 16. XII. 1937.

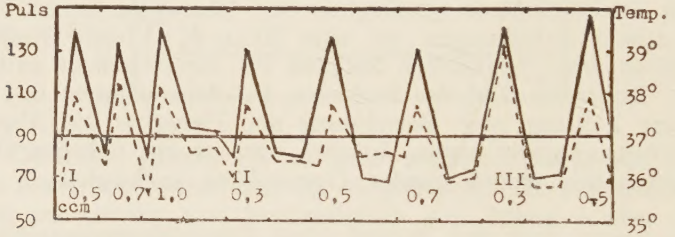
Die Patientin erhält morgens um $9^1/_2$ Uhr nüchtern 0,5 ccm Stimulol intravenös. Um 10 Uhr kommt es zum Auftreten eines heftigen Schüttelfrostes und zum Temperaturanstieg.

Um 11 Uhr, also 1 Stunde nach dem Auftreten, kommt es zum allmählichen Nachlassen des Schüttelfrostes, sowie der Cyanose. Die Temperatur steigt weiter an bis 14 Uhr, und es tritt starker Schweißausbruch auf. Der Puls wird zunehmend kräftiger. Die Uebelkeit und die Kopfschmerzen lassen im Laufe des Nachmittags nach. Am Abend besteht wieder völliges Wohlbefinden. Die Tem-

peratur erreichte um 14 Uhr mit 39,4 Grad, und zur gleichen Zeit der Puls mit 108 Schlägen in der Minute die höchsten Werte. Die folgende Kurve veranschaulicht den Fieberverlauf:



Wir gaben in den ersten 3 Tagen je eine Injektion, von dann an einen über den anderen Tag. Die Patientin erhielt 9 Injektionen, und zwar je dreimal Stärke I: 0,5 — 0,7 — 1,0 ccm, Stärke II: 0,3 — 0,5 — 0,7 ccm, Stärke III: 0,3 — 0,5 — 0,7 ccm intravenös. Die Höchsttemperaturen lagen immer zwischen 39 und 40 Grad, die höchste Pulszahl lag durchschnittlich um 100 pro Minute. Die Kur wurde gut vertragen. Eine Gewöhnung konnten wir nicht beobachten. Wir geben zur Veranschaulichung die Gesamtkurve wieder:



Die Veränderungen des Blutbildes entsprechen den früher beschriebenen Verhältnissen, und wir geben sie anläßlich der Beschreibung dieser Fieberkur zahlenmäßig wieder:

Blutstatus vom ersten Tag der Fieberkur:

Erythrocyten: 4,6 Millionen.

	9 Uhr (vor Injektion)	13 Uhr (Fieberhöhe)	19 Uhr (nach Fieberabfall)
Leucocyten:	7200	21000	14600
Basophile:	—	—	—
Eosinophile:	1%	1%	1%
Jugendformen:	3%	3%	—
Stabkernige:	6%	32%	24%
Segmentkernige:	62%	57%	63%
Lymphozyten:	27%	7%	11%
Monozyten:	4%	—	1%

Blutstatus von der Mitte der Fieberkur:

Erythrozyten: 4,6 Millionen.

	9 Uhr	13 Uhr	19 Uhr
Leucocyten:	11200	14000	13000
Basophile:	—	—	—
Eosinophile:	6%	2%	1%
Jugendformen:	—	1%	1%
Stabkernige:	3%	38%	13%
Segmentkernige:	33%	53%	71%
Lymphocyten:	55%	6%	12%
Monocyten:	3%	—	2%

Blutstatus vom letzten Tag der Fieberkur:

Erythrocyten: 4,6 Millionen.

	9 Uhr	13 Uhr	19 Uhr
Leucocyten:	7600	19200	15600
Basophile:	—	—	—
Eosinophile:	5%	2%	2%
Jugendformen:	—	—	—
Stabkernige:	6%	35%	9%
Segmentkernige:	50%	55%	72%
Lymphocyten:	36%	7%	15%
Monocyten:	2%	1%	1%

Um die Wirkungsweise des Stimulols besser beurteilen zu können, sei zum Vergleich ein anderes Fiebermittel herangezogen, das sich erfahrungsgemäß seit langem gut bewährt hat, etwa das Pyrifer. Es ist ein Präparat, das abgetötete, nicht pathogene, coliähnliche Bakterienstämme aus der Milch enthält. Der Fieberverlauf und die damit im Zusammenhang stehenden Erscheinungen sind an anderen Stellen schon so häufig und ausführlich beschrieben worden, daß sie hier nur ganz kurz angeführt werden sollen. Im Verlauf von $^1/_2$—2 Stunden nach der Injektion tritt Fieber auf, das von mehr oder weniger heftigem Schüttelfrost eingeleitet wird. Das Fieber steigt in steilem Verlauf innerhalb von 2—4 Stunden bis zum Höhepunkt an und fällt unter Schweißausbruch durchschnittlich nach 6—10 Stunden wieder zur Norm ab. Der höchste Punkt des Fiebers beträgt bei der üblichen Dosierung durchschnittlich 39—40 Grad und darüber. Im Lauf der ersten 2—4 Injektionen tritt öfter ein Herpes labialis auf. Entsprechend den starken Umstimmungserscheinungen während des Fieberanstiegs zeigt auch das Blutbild starke Veränderungen, nämlich eine Leucytose von 16 000—20 000 mit einer ausgesprochenen Linksverschiebung und relativen Lymphopenie. Beim Fieberabfall nähern diese Werte sich wieder der Norm.

Neben den vielen günstigen Erfahrungen, die im Lauf der Zeit über das Pyrifer gesammelt worden sind, sind auch mehrere Veröffentlichungen über mehr oder weniger ernste Begleiterscheinungen erschienen, sogar über einzelne Todesfälle wird berichtet.

Da unser mit Stimulol behandeltes Krankenmaterial bis jetzt noch nicht sehr umfangreich ist, kann noch kein abschließender Vergleich zwischen den beiden Fiebermitteln gezogen werden; es sollen daher nur einzelne Punkte näher berührt werden.

Die Allgemeinerscheinungen, die das Stimulol hervorruft, entsprechen etwa den Allgemeinerscheinungen beim Pyrifer. Sofern Unterschiede bestehen, sind sie nicht prinzipieller Natur, sondern zeitlich oder graduell bedingt: die Temperatursteigerung, die durch den Schüttelfrost eingeleitet wird, setzt beim Stimulol durchschnittlich $^1/_2$ Stunde nach der Injektion ein; beim Pyrifer schwankt der Beginn zwischen $^1/_2$ und $2^1/_2$ Stunde. Dadurch tritt auch eine Verschiebung des Temperaturan- und -abstiegs und damit im Zusammenhang des ganzen Reaktionsablaufs beim Pyrifer auf, je nach der Zeit, die zwischen Injektion und Beginn der Reaktion verläuft. So erklärt es sich, daß der Höhepunkt des Fiebers beim Stimulol durchschnittlich um $1^1/_2$ Stunde früher zu liegen kommt als beim Pyrifer. Daraus geht hervor, daß beim Stimulol der Temperaturabfall früher erfolgt als beim Pyrifer, wodurch die Erholungsphase früher einsetzt. Hinsichtlich des Verhaltens des Pulses bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den mit Stimulol und den mit Pyrifer behandelten Patienten. Die Pulskurve verlief etwa synchron zur Temperaturkurve und überragte sie fast nie, so daß man bei beiden Präparaten eine Kreislaufschädigung ausschließen kann. Auch das Verhalten des Blutdruckes zeigte beim Stimulol und beim Pyrifer entsprechende Werte. Die Allgemeinerscheinungen des Stimulols entsprechen den Allgemeinerscheinungen beim Pyrifer: bei beiden Fiebermitteln wird die Temperatursteigerung eingeleitet von mehr oder weniger heftigem Schüttelfrost, verbunden mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Cyanose. Die Intensität der Cyanose ist nicht so sehr von der Höhe des Fiebers abhängig, sondern in erster Linie von der Konstitution. Auch die Intensität des Schüttelfrostes schwankt individuell sehr stark. Im weiteren Fieberanstieg finden sich bei beiden Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Uebelkeit und ev. Erbrechen. Entsprechend dem Absinken des Fiebers gegen Abend kommt es beim Stimulol wie auch beim Pyrifer zu zunehmendem Wohlbefinden, das, sobald die Temperatur die Norm erreicht hat, wieder voll ausgeprägt ist. Daß eine starke biologische Umstimmung im Körper stattfindet, zeigt neben den klinisch leicht zu erfassenden Zeichen das Blutbild mit seiner Leucocytose

und seiner Linksverschiebung, für die wir beim Stimulol wie auch beim Pyrifer ganz ähnliche Werte fanden. Alle die beschriebenen Erscheinungen zusammen beurteilt, deuten auf eine starke Mobilisierung der gesamten Abwehrkräfte des Organismus.

Zusammenfassend kann man sagen, daß es sich bei dem Stimulol um ein Fiebermittel handelt, das man infolge seiner günstigen Eigenschaften den übrigen bekannten Fiebermitteln gleichstellen kann. Es ist dazu geeignet, eine Umstimmung im Organismus hervorzurufen, und zwar zur Erzeugung einer kurzen, kräftigen Reaktion in Form eines einmaligen Fieberstoßes, als auch zur Erzielung einer länger anhaltenden durchgreifenden Umstimmung in Form einer Fieberkur.

Zusammenfassung:

Es wird über Versuche mit einem neuen Fiebermittel (Stimulol) und deren klinische Resultate berichtet. Die Ergebnisse werden unter Würdigung der Fiebertherapie im allgemeinen besonders in Vergleich zu Pyrifer gesetzt.

Literatur.

Biermann und Horowitz: Behandlung der weiblichen Gonorrhoe durch allgemeine und lokale Beckenerwärmung. Dermatol. Wo. Bd. 102, 40 (1936).

Cronquist: Erwägungen über die Versuche, die Gonorrhoe mittels Wärme zu beeinflussen. Dermatol. Wo. Bd. 67, 737.

Desjardins, Stuhler, Popp: Fieberbehandlung bei gonorrhoischen Infektionen. Dermatol. Wo. Bd. 102, 816 (1936).

Dietel: Fieberbehandlung mit Pyrifer. Medizin. Klinik Nr. 17, 622 (1931).

Drozdowitz: Wärmebehandlung der Gonorrhoe. Dermatol. Wo. Bd. 73, 1128.

Engwer: Fiebertherapie. Dermatol. Wo. Bd. 66, 220.

Hämel: Die Behandlung des Trippers bei Frauen mit Pyrifer. Dermatol. Zeitschrift, Bd. 60, 404.

Heidepriem: Sammelbericht über neuere Arzneimittel: Pyrifer. Med. Kl. Nr. 30, 1122 (1920).

Heusner: Wärmebehandlung der Gonorrhoe mit Sollux-lampe (lokal angewandt). Dermt. Wo. Bd. 66, 237.

Kopp: Quantitative Stoffwechseluntersuchungen beim Heilfieber. Dermatol. Wo. Bd. 102, 305 (1935).

Korezky u. Rabinowitsch: Die Röntgentherapie der akuten Gonorrhoe-Komplikationen. Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 51, 461.

Kromeyer: Ueber Fieberbehandlung mit Pyrifer. Dermatol. Wo. Bd. 93, 1547 (1931).

Kumbruch: Pyriferbehandlung bei luischen Nervenkrankheiten. Dtsch. Med. Wo. Nr. 51 (1930).

Mulzer: Ueber die Grundsätze der Fieberbehandlung. Münchener Med. Wo. Nr. 21, 810 (1937).

Mulzer: Theorie und Praxis der maximalen Fiebertherapie. Zentralblatt für innere Medizin. Nr. 30, 609 (1937).

Mulzer: Die maximale Vakzinefiebertherapie bei gonorrhoischen Komplikationen. Mediz. Welt. Nr. 25 (1937).

Neuburger: Einblick in die Wirkungsweise einer Pyriferkur. Med. Klinik Nr. 26, 954 (1931).

Schliephake: Kurzwellentherapie; die medizinische Anwendung elektrischer Höchstfrequenzen. Zentralblatt für Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 50, 472.
Scholz: Fieberbehandlung. Dermatol. Wo. Bd. 66, 236.
Schultze-Wolters: Die Behandlung resistenter Fälle von weiblicher Gonorrhoe mit kombinierten Pyrifer- und Trypaflavininjektionen. Derm. Zeitschr. Bd. 65, 228.
Siemerling: Zwei Jahre Pyrifertherapie. Klin. Wo. Nr. 9, 410 (1930).
Wagner-Jauregg: Fieber- und Infektionstherapie. Dermatol. Wo. Bd. 102, 722 (1936).
Wendlberger: Zur Fieberbehandlung der weiblichen Gonorrhoe. Dermatol. Zeitschr. Bd. 74, 70.

Lebenslauf

Am 23. Januar 1910 wurde ich als Tochter des Oberlehrers Hermann Gersch in Kassel geboren. Ich besuchte die Fröbelschule und das Städtische Oberlyzeum in Kassel, das ich Ostern 1930 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Sommer-Semester 1931 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Marburg und legte im Januar 1937 das medizinische Staatsexamen ab. Während meines Medizinalpraktikantenjahres war ich 4 Monate auf der inneren Station des Landeskrankenhauses in Kassel und 8 Monate in der Universitäts-Hautklinik in Marburg tätig, wo ich mich mit vorliegender Dissertation beschäftigte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Alverdes, Baur †, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Habs, Jacobshagen, Kehrer Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Mauz, Meerwein, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Rix, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.